

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

2.1.1 Definisi

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun kronis dengan manifestasi klinik yang luas meliputi hampir semua organ dan jaringan.¹¹ Penyebab LES belum dapat diketahui dengan jelas disertai perjalanan penyakit dan prognosis yang beragam. Penyakit ini terutama menyerang wanita usia produktif dengan angka kematian cukup tinggi. Faktor genetik, imunologik dan hormonal serta lingkungan diduga berperan dalam patofisiologi LES.¹² Penyakit ini sering berhubungan dengan deposisi autoantibodi dan kompleks imun sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan.¹³

2.1.2 Epidemiologi

Insidensi tahunan LES di Eropa sebesar 3,3 per 100.000 penduduk di Islandia dan 4,8 kasus per 100.000 penduduk di Swedia. Sedangkan di Amerika, insidensi LES telah diteliti dalam berbagai studi, dengan rentang antara 2,0 hingga 7,6 kasus per 100.000 penduduk. Di Onikawa, Jepang, sebuah penelitian mengidentifikasi 566 kasus baru dengan diagnosis LES atau 3,0 kasus per 100.000 penduduk. Sementara itu, studi mengenai prevalensi LES menunjukkan hasil yang beragam. Keberagaman ini diakibatkan oleh perbedaan metode dan sosioekonomi. Di Eropa, prevalensi LES sebesar 12,5 kasus per 100.000 wanita dimana terjadi peningkatan

pada wanita usia 15-64 tahun. Prevalensi LES di Amerika Serikat menunjukkan rentang 14,6 hingga 50,8 kasus per 100.000 penduduk.¹⁴

Selain itu, terdapat studi epidemiologi LES di Asia yang mencakup 24 negara didapatkan prevalensi LES sebesar 30-50 kasus per 100.000 penduduk. Angka prevalensi tertinggi didapatkan di Shanghai, Cina dan tiga terendah pada India, Jepang, dan Saudi Arabia yakni 3,2-19,3.¹⁵ Belum terdapat data epidemiologi LES yang mencakup semua wilayah Indonesia. Data tahun 2002 di RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, didapatkan 1,4% kasus LES dari total kunjungan pasien di poliklinik reumatologi penyakit dalam, sementara di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 291 pasien LES atau 10,5% dari total pasien yang berobat ke poliklinik reumatologi selama tahun 2010.¹⁶ Dalam 30 tahun terakhir, LES telah menjadi salah satu penyakit reumatik utama di dunia. LES lebih sering ditemukan pada ras tertentu seperti bangsa Negro, Cina, dan mungkin saja Filipina.¹⁷

2.1.3 Faktor risiko

Beberapa faktor risiko untuk penyakit LES, diantaranya adalah :¹⁸

- 1) Ras: Afrika-Amerika, Hispanik, Asia, dan penduduk asli Amerika memiliki peningkatan prevalensi.
- 2) Wanita > Pria : 9:1
- 3) Faktor lingkungan: paparan sinar UV, defisiensi vitamin D, merokok, alkohol, paparan bahan kimia akibat pekerjaan atau bukan pekerjaan, vaksinasi, obat-obatan, dan hormon
- 4) Genetika¹⁹
 - 24-50% konkordansi pada kembar identik

- Risiko 8 kali lipat jika 1 derajat relatif dengan LES
MHC asosiasi: HLA-DR2, HLA-DR3
- Defisiensi komponen pelengkap awal, terutama C1q, C2, dan C4
- Polimorfisme reseptor immunoglobulin: FCR2A dan FCR3A

2.1.4 Etiopatogenesis

Etiopatogenesis LES belum banyak diketahui secara pasti. Banyak studi membuktikan bahwa etiopatogenesis LES bersifat multifaktorial. Faktor genetik, lingkungan, dan hormonal terhadap respon imun memiliki peran terhadap kelainan autoimun penyakit LES.¹⁸

Faktor yang paling berperan adalah genetik. Beberapa gen muncul untuk mempengaruhi kemungkinan seseorang menderita lupus bila dipicu oleh faktor lingkungan. Gen-gen yang paling penting adalah terletak di daerah HLA pada kromosom 6, dimana mutasi dapat terjadi secara acak atau mungkin diwariskan. HLA kelas I, kelas II, dan kelas III berhubungan dengan LES, tetapi hanya kelas I dan II berkontribusi secara independen dengan peningkatan risiko lupus. Gen lain yang berisi varian risiko untuk LES adalah IRF5, PTPN22, STAT4, CDKN1A, ITGAM, BLK, TNFSF4, dan BANK1. Kemudian faktor lingkungan juga turut memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penyakit LES. Para peneliti telah berusaha untuk menemukan hubungan antara agen infeksi tertentu (virus dan bakteri), tetapi tidak ada patogen yang dapat secara konsisten dikaitkan dengan penyakit ini. Faktor lingkungan lain yang ditemukan sebagai pemicu timbulnya kelainan autoimun pada LES yakni akibat paparan sinar ultraviolet, tembakau pada rokok, dan obat-obatan.²⁰ Sinar UV mengarah pada kekebalan individu dan

hilangnya toleransi karena menyebabkan apoptosis keratinosit. Sinar UV juga dapat menyebabkan pelepasan mediator imun pada penderita lupus, dan memegang peranan dalam fase induksi yang secara langsung mengubah sel DNA, serta mempengaruhi sel imunoregulator yang bila normal membantu menekan terjadinya kelainan inflamasi kulit.²⁰ Selain itu studi menunjukkan bahwa aktivitas merokok juga turut berperan dalam kejadian kasus LES dimana banyak zat-zat toksik yang mengaktifkan makrofag alveolar, menginduksi aktivitas mieloperoxidase dan memproduksi radikal bebas yang dapat memicu terjadinya mutasi genetik pada perokok. Pada studi kasus kontrol yang dilakukan di Jepang, didapatkan bahwa terdapatnya satu G alel dari TNFRSF1B rs1061622 terjadi peningkatan risiko terjadinya LES. Hal ini disebabkan interaksi antara genotip rs1061622 dan TNFRSF1B dengan merokok diperkirakan 0,49 (95% CI: 0,007-0,92), menunjukkan bahwa 49% perokok berisiko terkena LES karena interaksi aditif yang diakibatkan olehnya.¹⁰ Pengaruh obat juga memberikan gambaran bervariasi terhadap kejadian LES diakibatkan terjadinya peningkatan apoptosis keratinosit.¹⁷

Faktor lain yang mempengaruhi patogenesis lupus yakni hormonal. Pengaruh faktor hormonal pada patogenesis LES diperkirakan akibat hubungan timbal balik antara kadar hormon estrogen dengan sistem imun. Estrogen mengaktifasi sel B poliklonal sehingga mengakibatkan produksi autoantibodi berlebihan pada pasien LES. Autoantibodi pada lupus kemudian dibentuk untuk menjadi antigen nuklear (ANA dan anti-DNA). Selain itu terdapat antibodi terhadap struktur sel lainnya seperti eritrosit, trombosit, dan fosfolipid. Autoantibodi terlibat dalam

pembentukan kompleks imun, yang diikuti oleh aktivasi komplemen yang mempengaruhi respon inflamasi pada banyak jaringan, termasuk kulit dan ginjal.²⁰

2.1.5 Manifestasi klinis

Manifestasi penyakit LES sangatlah beragam tergantung pada organ dan jaringan yang terlibat. Perjalanan penyakit yang kompleks dan sangat bervariasi merupakan gambaran klinis dari penyakit ini. Pada umumnya manifestasi klinis penyakit LES tidak timbul bersamaan dan dapat bergantian satu sama lain.



Gambar 1. Manifestasi klinis LES

Berikut beberapa manifestasi klinis yang sering ditemukan pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik:

2.1.5.1 Manifestasi konstutional

Berbagai manifestasi klinis dapat dijumpai pada penyakit LES. Gejala umum yang sering ditemukan meliputi: demam, malaise, artralgia, mialgia, sakit kepala, dan kehilangan nafsu makan dan berat badan. Kelelahan, demam, artralgia,

dan perubahan berat badan adalah gejala yang paling umum dalam kasus-kasus baru atau LES aktif berulang. Kelelahan sebagai manifestasi konstitusional yang paling umum dapat disebabkan oleh LES aktif, obat, kebiasaan gaya hidup, atau fibromialgia bersamaan atau gangguan afektif. Penggunaan kortikosteroid jangka panjang juga dapat memberikan pengaruh kelelahan yang mirip dengan kelelahan karena LES. Apabila kelelahan disebabkan oleh aktivitas penyakit LES, diperlukan pemeriksaan penunjang lain yaitu kadar C3 serum yang rendah. Kelelahan akibat penyakit ini memberikan respon terhadap pemberian steroid atau latihan.²¹

Penurunan berat badan dapat dijumpai pada sebagian penderita LES dan terjadi dalam beberapa bulan sebelum diagnosis ditegakkan. Penurunan berat badan mungkin diakibatkan oleh pengobatan kortikosteroid atau aktivitas penyakit itu sendiri. Demam sebagai gejala konstitusional lain juga sulit dibedakan dari penyebab demam oleh penyakit lain. Demam LES biasanya tidak disertai menggigil. Gejala-gejala konstitusional pada LES bisa meniru penyakit autoimun lain, penyakit infeksi, kelainan endokrin, kelelahan kronis, dan fibromialgia.²²

2.1.5.2 Manifestasi pada kulit

Manifestasi pada kulit merupakan yang paling umum pada kelainan LES, kejadiannya berkisar antara 80-90 dari kasus, bila diperhatikan dengan seksama 4 dari 11 kriteria diagnosis LES diantaranya merupakan kelainan pada kulit seperti: foto sensitivitas, ruam malar, lesi diskoid serta lesi mukokutan. Manifestasi kulit yang pertama yakni ruam malar yang ditandai oleh ruam eritematosa diatas pipi dan jembatan hidung. Ruam ini didapatkan selama beberapa hari bahkan minggu dan terasa sakit pada umumnya atau pruritus. Gejala klinis kulit kedua yakni

fotosensitifitas. Fotosensitifitas terwujud dalam ruam yang akan muncul setelah terkena paparan sinar matahari dan akan berkurang sampai menghilang setelah paparan sinar matahari dihindari. Kelainan kulit yang paling ringan berupa fotosensitivitas dimana dapat dirasakan pada kulit yang terpapar sinar matahari secara langsung dirasakan oleh penderita sendiri seperti rasa terbakar. Gejala klinis selanjutnya yaitu lesi diskoid. Lesi ini sering juga berkembang di daerah yang terpapar sinar matahari berupa peradangan dan lesi kulit jaringan parut. Lesi ini berkembang sebagai pertumbuhan meradang dengan sisik dan penampilan seperti kutil. Gambaran klinis lainnya yaitu kebotakan dan lesi berbentuk noduler dengan atau tanpa disertai dengan lesi kulit di atasnya. Nodul ini sering dijumpai di daerah kulit kepala, muka, tangan, dada, punggung, paha serta daerah pantat.²²



Gambar 2. Ruam eritematosa pada pasien LES

2.1.5.3 Manifestasi muskuloskeletal

Keterlibatan sistem muskuloskeletal sangat umum pada pasien dengan LES.¹⁷ Pasien paling sering berobat dikarenakan nyeri sendi yakni sendi kecil dari tangan dan pergelangan tangan, meskipun setiap sendi berisiko. Nyeri sendi adalah salah satu alasan paling umum untuk presentasi awal klinis pada pasien dengan LES. Artralgia, artritis, osteonekrosis, dan miopati adalah manifestasi utama. Artritis dan artralgia ditemukan pada 95% pasien LES. Gejala-gejala ini menyerupai gejala artritis inflamasi dan dapat mendahului diagnosis LES dalam bulan atau tahun. Artralgia, mialgia, dan artritis mungkin melibatkan sendi kecil tangan, pergelangan tangan, dan lutut. Berbeda dengan reumatoid artritis, artritis atau artralgia pada LES mungkin asimetris, dengan rasa sakit yang tidak proporsional dengan pembengkakan. Artritis dan artralgia LES cenderung bermigrasi, kekakuan sendi pada pagi hari biasanya diukur dalam hitungan menit. Kehadiran anti-sitrulin yang mengandung peptida (anti-CCP) antibodi ditemukan pada 8% pasien dengan LES. Osteoporosis, sering karena terapi glukokortikoid dapat meningkatkan risiko patah tulang. Beberapa pasien LES juga memiliki miositis yang dapat dibuktikan dengan biopsi.²²

2.1.5.4 Manifestasi ginjal

Komplikasi pada ginjal merupakan salah satu komplikasi yang serius pada penderita LES. Hal ini disebabkan manifestasi ginjal dapat menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas pasien LES. Analisis urin pasien asimtomatik sering menunjukkan hematuria dan proteinuria. Gagal ginjal dan sepsis adalah dua penyebab utama kematian pasien LES. Ginjal adalah organ dalam

yang paling sering terlibat dalam LES. Meskipun hanya sekitar 50% pasien LES yang memiliki profil klinis penyakit ginjal yang tampak jelas, studi menggunakan metode pemeriksaan biopsi menunjukkan beberapa tingkat keterlibatan ginjal pada hampir semua pasien. Glomerulonefritis biasanya berkembang dalam beberapa tahun pertama LES dan biasanya asimtomatik. Gagal ginjal akut maupun kronis dapat menyebabkan gejala uremia. Penyakit nefritis akut dapat bermanifestasi sebagai hipertensi dan hematuria. Sindrom nefrotik dapat menyebabkan edema, kegemukan, dan hiperlipidemia. Lupus nefritis adalah manifestasi umum dan berpotensi menghancurkan LES. Secara umum, lupus nefritis terjadi lebih dari separuh pasien LES. Lupus nefritis terutama disebabkan oleh deposisi kompleks imun. Klasifikasi lupus nefritis didasarkan pada biopsi ginjal. Jika memungkinkan, biopsi harus dilakukan pada setiap pasien LES yang dicurigai terjadi keterlibatan ginjal. Biopsi ginjal tidak perlu dilakukan secara rutin pada pasien dengan nilai-nilai kreatinin normal dan analisis urin yang normal.¹

2.1.5.5 Manifestasi neuropsikiatrik

Diagnosis neuropsikiatrik pada lupus tidaklah mudah. Komite *Adhoc American Collage of Rheumatology* (ACR) membuat standarisasi untuk neuropsikiatrik lupus (*neuropsychiatric syndrome systemic lupus erythematosus systemic*) sindrom ini meliputi beberapa item. Lima puluh persen langsung berhubungan dengan penyakitnya, LES, sedangkan sisanya berhubungan atau memiliki asosiasi dengannya. Manifestasi yang tersering ialah sakit kepala, gangguan psikiatrik dan gangguan kognitif. Sindrom ini bisa berdiri sendiri atau bersamaan dengan manifestasi neuropsikiatrik yang lain.²³

Kelainan neurologik pada LES dibagi menjadi 2 bagian, pertama kelainan pada susunan saraf pusat dan kedua kelainan pada susunan syaraf perifer.^{23,24} Kelainan neurologik pada saraf pusat berupa nyeri kepala yang tidak mau hilang dan tidak responsif dengan analgesia narkotik, kejang-kejang fokal atau general, biasanya berhubungan dengan penyakit lupusnya yang dalam keadaan aktif, gejala yang lain yang jarang misalnya korea, cedera serebrovaskular, meningitis, aseptik. Sedangkan pada sistem saraf perifer yakni keluhan terutama terlibatnya saraf kranial baik motorik atau sensorik pada mata dan nervus trigeminal misalnya pasien dengan keluhan gangguan penglihatan, buta, odema papil, nistagmus, hilang pendengaran, vertigo atau kelemahan otot wajah serta paralisis mirip dengan sindrom gullian-barre atau miastenia gravis.¹

Gangguan psikiatrik pada LES dapat berupa perubahan perilaku, psikosis, insomnia, delirium, dan depresi. Untuk mendiagnosis gangguan neuropsikiatrik yang paling utama adalah manifestasi klinik dengan cara mengeksklusi kelainan metabolik seperti sepsis, uremia, hipertensi berat. Adanya bukti aktivitas penyakit yang meningkat dengan terlibat pada organ lain akan sangat membantu menegaskan diagnosis. Pada pemeriksaan cairan serebrospinalis tidak ada yang spesifik. Adanya antibodi P ribosom pemeriksaan EEG tidak begitu spesifik pada penderita lupus dengan komplikasi neuropsikiatrik, namun pada saat ini ada pemeriksaan yang cukup canggih *Positron Emission Tomography* (PET), *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) digunakan untuk mencari abnormalitas pasien dengan gangguan neuropsikiatrik, begitu pula dengan pemeriksaan MRI tidak memberikan kelainan yang spesifik untuk lupus serebral.²³

2.1.5.6 Manifestasi Paru

Manifestasi LES pada paru sangat bervariasi dari pleuritis lupus, pneumonitis, perdarahan paru, emboli paru hingga hipertensi pulmonal. Pleuritis merupakan manifestasi tersering pada paru berkisar antara 41-56%. Kelainan paru pada LES seringkali bersifat subklinis sehingga foto torak dan spirometri harus dilakukan pada pasien LES dengan batuk, sesak nafas atau kelainan respirasi lainnya.²²

Pleuritis akibat manifestasi LES memiliki keluhan berupa nyeri dada baik unilateral atau bilateral biasanya pada pinggir kostafrenikus baik anterior atau posterior, seringkali diikuti dengan batuk, sesak napas, dan demam serta umumnya akan berkembang menjadi suatu efusi pleura. Manifestasi kedua tersering adalah manifestasi lupus pada pleura bekisar antara 30-60% dari kasus, keluhan awal berupa nyeri pleuritik atau nyeri dada tanpa kelainan radiologik yang nyata, pada keadaan berat dapat ditemukan suatu efusi pleura yang jelas baik dari pemeriksaan fisik atau rontgen foto dada. Pada penumonitis lupus keadaan umumnya lebih berat yang mana keluhan sistemik pada organ lain juga nyata misalnya pasien mengeluh demam tinggi, sesak, batuk, nyeri dada, dan hemoptisis. Pada pemeriksaan paru didapatkan krepitasi pada basal paru dan keadaan yang berat bisa terjadi sianosis sentral. Selain itu perdarahan paru merupakan keadaan yang serius dengan mortalitas yang tinggi antara 50-90% kasus. Keluhan yang ada pada perdarahan paru ialah sesak secara mendadak, batuk, demam, ronki paru menyeluruh, dan hemoglobin yang turun dengan cepat, sedangkan batuk darah dijumpai sekitar 50%

dari kasus. Perdarahan pada paru sebenarnya terjadi karena vaskulitis yang masif pada kapiler paru dan mikro angitis arteriola atau arteri kecil pada paru.¹

2.1.5.7 Manifestasi gastrointestinal

Komplikasi gastrointestinal bisa berupa kelainan pada esofagus, vaskulitis mesenterika, radang pada usus, pankreatitis, hepatitis, dan peritonitis. Kelainan disfagia termasuk komplikasi lupus yang jarang biasanya dihubungkan dengan gangguan irama esofagus pada pasien manifestasi dengan kelainan fenomena Reynold dihubungkan dengan antibodi hn RNP-1 protein A1. Kelainan yang sering didapat berupa nyeri abdomen, karena vaskulitis dari pembuluh darah usus, begitu pula lupus enteritis, yang melibatkan pembuluh darah mesenterika yang berupa vaskulitis atau trombosis. Diagnosis ditegakkan pada pemeriksaan arteriografi akan didapatkan kelainan berupa vaskulitis, sehingga selain keluhan nyeri abdomen juga dapat berupa perdarahan per rektum baik pada usus besar maupun usus halus dan bila ini terjadi diperlukan investigasi yang lebih seksama untuk mencegah terjadinya perforasi.²³

2.1.5.8 Manifestasi hepar

2.1.5.8 Manifestasi hepar

Manifestasi pada hati relatif lebih sering terjadi dibandingkan pada gastrointestinal, manifestasi pada hati berupa hepatitis kronis aktif, hepatitis granulomatosa, hepatitis kronis persisten, dan steatosis. Biasanya terlihat dengan peningkatan enzim hati seperti SGOT, SGPT, dan alkali-fosfatase. Keterlibatan hati ini dihubungkan dengan anti fosfolipid antibodi yang menyebabkan trombosis arteri atau vena hepatis yang akhirnya menyebabkan infark, untuk membedakan

kelainan hati karena lupus atau kelainan autoimun yang lain tidaklah mudah ataupun kedua sangatlah sulit, biopsi hati dan adanya antibodi anti P ribosomal mungkin akan terlihat pada hepatitis karena autoimun dibandingkan dengan hepatitis karena lupus.²³

2.1.5.9 Manifestasi kardiovaskular

Cedera vaskular autoimun LES bisa menyebabkan kerentanan terjadinya plak aterosklerosis. Gagal jantung atau nyeri dada harus diwaspadai terjadi pada pasien LES. Perikarditis yang bermanifestasi sebagai nyeri dada merupakan manifestasi jantung yang paling umum. Miokarditis juga sering terjadi pada LES dengan gagal jantung simptomatologi. Vaskulitis koroner bermanifestasi sebagai angina atau infark jarang dijumpai. Endokarditis Libman-Sacks seringkali tidak terdiagnosis dalam klinik, namun data autopsi mendapatkan 50% LES disertai dengan endokarditis Libman-Sacks. Adanya vegetasi katup yang disertai demam harus dicurigai kemungkinan endokarditis bakterialis. Wanita dengan LES memiliki risiko penyakit jantung koroner 5-6% lebih tinggi dibandingkan wanita normal. Pada wanita yang berumur 35-44 tahun, risiko ini meningkat hingga 50%.²⁵

2.1.5.10 Manifestasi hematologik

Sitopenia termasuk didalamnya anemia, trombositopenia, limfopenia, leukopenia sering terjadi pada penderita LES. Anemia pada pasien LES bervariasi antara anemia penyakit kronis, anemia hemolitik, kehilangan darah, insufisiensi ginjal, infeksi, mielodisplasia, dan anemia aplastik. Yang sering terjadi anemia pada LES disebabkan supresi eritropoesis karena inflamasi yang kronis. Sangat mungkin terdapat anemia karena proses autoimun atau bukan, anemia yang didapat

berupa anemia penyakit kronis, defisiensi besi dan diikuti anemia hemolitik autoimun. Tes comb positif pada 10% pasien LES yang signifikan adanya hemolisis.¹

Leukopenia dengan leukosit $<4500/\mu\text{L}$ dilaporkan terjadi kurang lebih 50% kasus pada penderita lupus dengan aktivitas penyakitnya yang meningkat, sedang limfositopenia (limfosit $<1500/\mu\text{L}$) terjadi kurang lebih 20% dari kasus. Pada pasien LES dengan leukopenia umumnya produksi sumsum tulangnya normal, jadi terjadi neutropeni pada penderita dengan LES yang aktif karena pemakaian immunosupresif atau adanya autoantibodi yang menghambat *granulosit growth colonizing forming unit* di sumsum tulang. Trombositopenia (trombosit $<100.000/\mu\text{L}$) karena sistem imun merusak trombosit yang beredar di darah dan dapat juga karena supresi produksi trombosit di sumsum tulang.¹

2.1.5.11 Manifestasi pada sistem endokrin

Disfungsi tiroid banyak ditemukan pada pasien LES dibandingkan pada populasi umum, dimungkinkan memiliki dasar genetik, 3-24% pasien dengan lupus memiliki penyakit tiroid autoimun. Kontroversi apakah LES merupakan faktor risiko independen untuk penyakit tiroid hanya pada usia muda atau paruh baya juga memiliki risiko yang sama untuk penyakit tiroid autoimun. Selain itu, pasien LES dengan peroksidase antitiroid (anti TPO) antibodi lebih mungkin untuk memiliki disfungsi tiroid daripada kelompok kontrol, 14% pasien dengan LES memiliki anti-TPO dan anti-tiroglobulin (anti-Tg) dan 68% pasien dengan LES dan penyakit tiroid vs 5-6% pada populasi umum. Diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2 dapat dijumpai namun tidak banyak kasus didapatkan. Angka patah tulang lebih tinggi

pada pasien lupus (5x lebih tinggi dibanding populasi umum). Kekurangan vitamin D sangat banyak dijumpai dikarenakan penderita LES menghindari paparan sinar matahari. Penggunaan glukokortikoid juga dapat menekan fungsi hipofisis, penting untuk selalu menurunkan dosis dari waktu ke waktu.²²

2.1.6. Diagnosis

Batasan operasional diagnosis LES yang dipakai dalam rekomendasi ini diartikan sebagai terpenuhinya minimum kriteria (definitif) atau banyak kriteria terpenuhi (klasik) yang mengacu pada kriteria dari *American Collage of Rheumatologi* (ACR) revisi tahun 1997. Namun, mengingat dinamisnya keluhan dan tanda LES pada kondisi tertentu seperti lupus nefritis, neuropsikiatrik lupus (NPLES), maka dapat saja kriteria tersebut belum terpenuhi.²⁶

Terkait dengan dinamisnya perjalanan penyakit LES, maka diagnosis dini tidaklah mudah ditegakkan. LES pada tahap awal, seringkali bermanifestasi sebagai penyakit lain misalnya artritis rheumatoid glomerulonefritis, anemia, dermatitis, dan sebagainya. Ketepatan diagnosis dan pengenalan dini penyakit LES menjadi penting.²⁶

Bila dijumpai empat atau lebih kriteria diatas, diagnosis LES memiliki sensitivitas 85% dan spesifitas 95%. Sedangkan bila hanya tiga kriteria dan salah satunya ANA positif, maka sangat mungkin LES dan didiagnosis bergantung pada pengamatan klinis. Bila hasil tes ANA negatif, maka kemungkinan bukan LES. Apabila hanya tes ana positif dan manifestasi klinis lain tidak ada, maka belum tentu LES, dan observasi jangka panjang diperlukan. Pemeriksaan penunjang minimal lain yang diperlukan untuk diagnosis dan monitoring :

- 1) Hemoglobin, leukosit, hitung jenis sel, laju endap darah (LED)*
- 2) Urin rutin dan mikroskopik, protein kuantitatif 24 jam, dan bila diperlukan kreatinin urin.
- 3) Kimia darah (ureum, kreatinin, fungsi hati, profil lipid)*
- 4) PT, aPTT pada sindrom antifosfolipid
- 5) Serologi ANA**, anti-dsDNA***, komplemen (C3,C4)***
- 6) Foto polos toraks

Keterangan :

* setiap 3-6 bulan bila stabil

** pemeriksaan hanya untuk awal diagnosis, tidak diperlukan untuk monitoring

*** setiap 3-6 bulan pada pasien dengan penyakit ginjal aktif

ANA, antinuklear antibodi; PT/ PTT, *protrombin time/ partial tromboplastin time*. Pemeriksaan tambahan lainnya tergantung dari manifestasi LES. Waktu pemeriksaan untuk monitoring dilakukan tergantung kondisi klinis pasien.²⁶

Seringkali terjadi kebingungan dalam proses pengelolaan LES, terutama menyangkut obat yang akan diberikan, berapa dosis, lama pemberian dan pemantauan efek samping obat yang diberikan pada pasien. Salah satu upaya yang dilakukan untuk memperkecil berbagai kemungkinan kesalahan adalah dengan diterapkannya gambaran tingkat keparahan LES.^{1,27}

Penyakit LES dapat dikategorikan ringan atau berat sampai mengancam nyawa.

Kriteria untuk dikatakan LES ringan adalah:²⁷

- 1) Secara klinis tenang
- 2) Tidak terdapat tanda atau gejala yang mengancam nyawa
- 3) Fungsi organ normal atau stabil, yaitu: ginjal, paru, jantung, gastrointestinal, susunan saraf pusat, sendi, hematologi, dan kulit.

Contoh LES dengan manifestasi artritis dan kulit.

Penyakit LES dengan tingkat keparahan sedang manakala ditemukan:

- 1) Nefritis ringan sampai sedang (Lupus nefritis kelas I dan II)
- 2) Trombositopenia (trombosit $20-50 \times 10^3/\text{mm}^3$)
- 3) Serositis mayor

Penyakit LES berat atau mengancam nyawa apabila ditemukan keadaan sebagaimana tercantum dibawah ini, yaitu:²⁷

- 1) Jantung: endokarditis Libman-Sacks, vaskulitis arteri koronaria, miokarditis, tamponade jantung, hipertensi maligna.
- 2) Paru-paru: hipertensi pulmonal, perdarahan paru, pneumonitis, emboli paru, infark paru, fibrosis interstisial, shrinking lung.
- 3) Gastrointestinal: pankreatitis, vaskulitis mesenterika.
- 4) Ginjal: nefritis proliferatif dan atau membranous.
- 5) Kulit: vaskulitis berat, ruam difus disertai ulkus atau melepuh (*blister*).
- 6) Neurologi: kejang, *acute confusional state*, koma, stroke, mielopati transversa, mononeuritis, polineuritis, neuritis optik, psikosis, sindrom demielinasi.

- 7) Hematologi: anemia hemolitik, neutropenia (leukosit $<1.000/\text{mm}^3$), trombositopenia $<20.000/\text{mm}^3$, purpura trombotik trombositopenia, trombosis vena atau arteri.

2.2 Depresi

2.2.1 Definisi

Depresi adalah gangguan *mood* yang dikarakteristikkan dengan kesedihan yang intens, berlangsung dalam kurun waktu lama, dan mengganggu kehidupan normal. Orang depresi menjadi pesimis, putus asa, perasaan kesia-siaan, dan sering diikuti dengan pikiran hilangnya kesenangan. Depresi dapat terjadi pada keadaan normal sebagai bagian dalam perjalanan proses kematangan dari emosi sehingga definisi depresi dapat dijabarkan sebagai berikut :²⁸

- 1) Pada keadaan normal merupakan gangguan kemurungan (kesedihan, patah semangat) yang ditandai dengan perasaan tidak pas, menurunnya produktifitas, dan pesimisme dalam menghadapi masa yang akan datang.
- 2) Pada kasus patologis, merupakan ketidakmauan ekstrim untuk bereaksi terhadap rangsangan disertai menurunnya nilai diri, delusi ketidakpuasan, tidak mampu, dan putus asa.

2.2.2 Epidemiologi

Depresi merupakan diagnosis pasien rawat jalan ketujuh tertinggi di dunia. Rata-rata usia awitan adalah akhir dekade kedua, meskipun sebenarnya depresi

dapat dijumpai pada semua kelompok usia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa depresi mayor lebih sering diderita perempuan daripada laki-laki dengan rasio 2:1. Prevalensi selama kehidupan pada perempuan 10%-25% dan pada laki-laki 5%-12%. Walaupun depresi lebih sering terjadi pada perempuan, kejadian bunuh diri lebih sering terjadi pada laki-laki terutama usia muda dan tua.²⁹

2.2.3 Etiologi

Penyebab depresi sangatlah banyak, maka dari itu etiologi depresi merupakan multifaktorial. Secara garis besar, depresi dapat disebabkan oleh empat faktor, yakni faktor biologis, faktor keturunan, faktor psikososial, dan faktor sosiokultural. Faktor biologis yang berperan dapat dibagi menjadi dua faktor yakni faktor neurotransmitter dan faktor neuroendokrin. Neurotransmitter yang berperan dalam timbulnya depresi adalah norepinefrin, serotonin, dan dopamin. Ketidakseimbangan produksi neurotransmitter akan memicu terjadinya depresi. Faktor neuroendokrin yang menyebabkan terjadinya depresi adalah peningkatan kortisol, ketidakmampuan untuk menekan produksi kortisol endogenus setelah menerima deksametason (DST) eksogen, respon *thyroid stimulating hormon* (TSH) terhadap *thyroglobulin releasing factor* (TRF) kurang baik, dan peningkatan respon hormon pertumbuhan untuk prolaktin.³⁰

Genetik merupakan indikasi kuat dan signifikan yang terlibat pada perkembangan gangguan suasana hati, tapi pola warisan genetik kompleks. Faktor yang bukan genetik juga berperan dalam perkembangan gangguan suasana hati. Pada penelitian, genetik sebagai indikasi terjadi depresi menunjukkan pengaruh dari berbagai interaksi gen dengan lingkungan atau faktor yang lain. Stresor psikososial

khususnya rasa kehilangan, terkadang menjadi pemicu depresi. Kehilangan orang tua atau pasangan, putus hubungan, dan kehilangan kepercayaan diri seperti berhenti dari pekerjaan. Beberapa klinisi percaya peristiwa dalam kehidupan berperan pada terjadinya depresi, tetapi yang lain mengatakan peristiwa dalam kehidupan perannya terbatas dalam terjadinya depresi.³¹

2.2.4 Manifestasi Klinis

Individu dengan gejala depresi tidak selalu mengalami gangguan depresi, karena gejala depresi dapat terjadi pada siapapun termasuk orang-orang yang tidak dapat didiagnosis menderita gangguan depresi. Beberapa tanda umum yang menandakan gejala depresi yakni adanya perbedaan gambaran emosi, kognitif, vegetatif, dan psikomotorik.³⁰

Pada remaja, gejala depresi yang terjadi berbeda dengan depresi pada dewasa. Depresi pada remaja sering dikaitkan dengan gangguan kepribadian. Kebanyakan remaja menunjukkan sikap mudah tersinggung yang menjadi tanda khas. Tanda dari mudah tersinggung meliputi perasaan terganggu oleh apapun dan siapapun. Dibanding ekspresi kesedihan, remaja yang depresi cenderung tampak kalut, negatif, argumentatif, dan suka bertengkar. Selain itu, remaja yang depresi juga merasa tidak diperhatikan siapapun, bersedih tentang hal yang tidak jelas, berpenampilan murung dan seolah tanpa harapan, percaya bahwa segalanya tidak adil, serta merasa selalu mengecewakan orang tua dan guru. Rasa tertarik terhadap hal yang biasanya dianggap menyenangkan juga menurun. Remaja yang mengalami depresi bahkan cenderung kehilangan minat dalam berteman. Jika mereka tergolong aktif secara seksual, akan terjadi perubahan

perilaku seksual, seperti masturbasi, keluarnya air susu, dan hubungan seksual. Pada remaja usia menjelang dewasa, depresi dimanifestasikan dalam bentuk penyalahgunaan zat, petualangan seks, identifikasi negatif pada tokoh kriminal, dan usaha bunuh diri pada kasus berat.³⁰

2.2.5 Diagnosis

American Psychiatric Association telah mengeluarkan kriteria untuk menegakkan diagnosa depresi yang tertuang dalam *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders* (DSM). Kriteria diagnosis depresi menurut DSM-IV membagi diagnosis menjadi depresif mayor dan minor.²⁹

Kriteria DSM-IV untuk episode depresif mayor

- A. Lima (atau lebih) dari gejala berikut telah ada selama dua minggu dan menggambarkan perubahan dari fungsi yang sebelumnya, setidaknya salah satu gejala dari (1) depresi suasana hati atau (2) kehilangan minat atau kesenangan.

Catatan: Apakah catatan termasuk gejala yang jelas akibat kondisi medis umum, atau tidak sesuai suasana hati delusi atau halusinasi.

- 1) Depresi hampir sepanjang hari dan hampir setiap hari, seperti dilihat pada laporan subyektif (misalnya, merasa sedih atau kosong) atau observasi yang dibuat oleh orang lain (misalnya, tampak berurai mata).
- 2) Minat atau kesenangan dalam semua hal sangat berkurang pada kegiatan hampir sepanjang hari, hampir setiap hari (seperti dilihat pada laporan subyektif atau observasi oleh orang lain)

- 3) Penurunan berat badan yang signifikan atau peningkatan berat badan (misalnya, perubahan lebih dari 5% dari berat badan dalam sebulan), atau penurunan atau peningkatan nafsu makan hampir setiap hari.
 - 4) Insomnia atau hipersomnia hampir setiap hari
 - 5) Agitasi atau retardasi psikomotor hampir setiap hari (diamati oleh orang lain, bukan hanya perasaan subyektif kegelisahan atau menjadi melambat)
 - 6) Kelelahan atau kehilangan energi hampir setiap hari
 - 7) Perasaan tidak berharga atau perasaan bersalah yang berlebihan atau tidak tepat (yang mungkin khayalan) hampir setiap hari (bukan hanya menyalahkan diri sendiri atau merasa bersalah sehingga menjadi sakit)
 - 8) Kemampuan untuk berpikir atau berkonsentrasi menurun, atau ragu-ragu, hampir setiap hari (subyektif atau dari pengamatan orang lain)
 - 9) Memikirkan tentang kematian berulang-ulang (tidak hanya takut mati), ide bunuh diri berulang tanpa rencana spesifik, atau usaha bunuh diri atau rencana spesifik untuk melakukan bunuh diri
- B. Gejala-gejala yang tidak memenuhi kriteria untuk episode campuran
- C. Gejala-gejala klinis yang signifikan menyebabkan stress atau tekanan sosial, pekerjaan, atau fungsi bidang-bidang penting lainnya.
- D. Gejala yang tidak disebabkan oleh efek fisiologis langsung dari suatu zat (misalnya, penyalahgunaan obat) atau kondisi medis umum (misalnya, hipotiroidisme)

- E. Gejala lain yang terdapat pada rasa kehilangan, yaitu setelah kehilangan orang yang dicintai, yang gejalanya menetap selama lebih dari dua bulan atau ditandai oleh gangguan fungsional, perasaan tidak berharga, ide untuk bunuh diri, gejala psikotik, atau keterbelakangan psikomotorik.

Kriteria DSM-IV untuk episode depresif minor

A. Gangguan suasana hati, seperti berikut :

1. Setidaknya dua (tapi tidak lebih dari lima) dari gejala berlangsung selama dua minggu dan menggambarkan perubahan fungsi dari yang sebelumnya, paling sedikit satu dari gejala yang ada :
 - Depresi hampir sepanjang hari dan hampir setiap hari, seperti dilihat pada laporan subyektif (misalnya, merasa sedih atau kosong) atau observasi yang dibuat oleh orang lain (misalnya, tampak berurai air mata).
 - Minat atau kesenangan dalam semua hal sangat berkurang pada kegiatan hampir sepanjang hari, hampir setiap hari (seperti dilihat pada laporan subyektif atau observasi oleh orang lain).
 - Penurunan berat badan yang signifikan atau peningkatan berat badan (misalnya, perubahan lebih dari 5% dari berat badan dalam sebulan), atau penurunan atau peningkatan nafsu makan hampir setiap hari.
 - Insomnia atau hipersomnia hampir setiap hari.

- Agitasi atau retardasi psikomotor hampir setiap hari (diamati oleh orang lain, bukan hanya perasaan subyektif kegelisahan atau menjadi melambat).
 - Kelelahan atau kehilangan energi hampir setiap hari.
 - Perasaan tidak berharga atau perasaan bersalah yang berlebihan atau tidak tepat (yang mungkin khayalan) hampir setiap hari (bukan hanya menyalahkan diri sendiri atau merasa bersalah sehingga menjadi sakit).
 - Kemampuan untuk berpikir atau berkonsentrasi menurun, atau ragu-ragu, hampir setiap hari (dari subyektif atau dari yang diamati oleh orang lain).
 - Memikirkan tentang kematian secara berulang-ulang (tidak hanya takut mati), ide bunuh diri berulang tanpa rencana spesifik, atau usaha bunuh diri atau rencana spesifik untuk melakukan bunuh diri.
2. Gejala-gejala klinis yang signifikan menyebabkan stres atau tekanan sosial, pekerjaan, atau fungsi bidang-bidang penting lainnya.
 3. Gejala yang tidak disebabkan oleh efek fisiologis langsung dari suatu zat (misalnya, penyalahgunaan obat) atau kondisi medis umum (misalnya, hipotiroidisme).
 4. Gejala lain yang terdapat pada rasa kehilangan (misalnya, reaksi normal karena kehilangan orang yang dicintai).
- B. Tidak pernah terjadi episode mayor depresif, dan kriteria tidak termasuk dalam *dysthymic disorder*.

C. Tidak pernah terjadi episode manik, episode campuran, atau episode hipomanik, dan kriteria tidak termasuk dalam *cyclothymic disorder*.

Catatan:

Pengecualian tidak berlaku jika episode seperti manik, campuran, atau hipomanik karena zat atau pengobatan

Tabel 2. Klasifikasi tingkatan depresi³²

Keparahan depresi	Kriteria DSM-IV-TR	Kriteria ICD-10
Ringan	1. Mood depresi atau kehilangan minat + 4 gejala depresi lainnya 2. Gangguan minor sosial/pekerjaan	1. 2 gejala tipikal 2. 2 gejala inti lainnya
Sedang	1. Mood depresi atau kehilangan minat + 4 atau lebih gejala depresi lainnya 2. Gangguan sosial/pekerjaan yang bervariasi	1. 2 gejala tipikal 2. 3 atau lebih gejala inti lainnya
Berat	1. Mood depresi atau kehilangan minat + 4 atau lebih gejala depresi lainnya 2. Gangguan sosial atau pekerjaan yang berat atau ada gambaran psikotik	1. 3 gejala tipikal 2. 4 atau lebih gejala inti lainnya Juga dapat dengan atau tanpa gejala psikotik

2.3 Lupus Eritematosus Sistemik dan depresi

Depresi banyak ditimbulkan oleh beberapa penyakit kronis menahun seperti hepatitis C, hepatitis B, sirosis hepatis maupun penyakit autoimun seperti LES. Evaluasi depresi maupun simptom ansietas akibat penyakit medis memiliki tiga

ketegori. Pertama, apakah pasien mengalami reaksi psikologi akibat mengalami penyakit medis. Kedua, apakah depresi maupun ansietas tersebut diakibatkan langsung dari efek biologis obat atau zat. Ketiga, depresi maupun ansietas tersebut diakibatkan langsung dari efek biologis dari penyakit medis.¹

Reaksi psikologis akibat mengalami penyakit medis yaitu perasaan tidak pasti terhadap diagnosis medis, perasaan tidak pasti terhadap prognosis medis, ansietas terhadap tubuhnya, takut mati, dampak penyakit tersebut terhadap jati diri dan mata pencaharian, kekhawatiran terhadap orang asing dan ditinggal sendiri di rumah sakit dan terhadap reaksi negatif dari para dokter.¹⁰ Ketiga reaksi inilah yang merupakan kerangka berfikir dari hubungan LES dan kecenderungan kejadian depresi. Selain itu, dengan kemajuan ilmu psikiatri juga ditemukan psikoneuroimunologi. Konsep ini menghubungkan psikiatri dengan imunitas yang akan memungkinkan penyakit autoimun seperti LES dengan gangguan neuropsikiatri.

Gejala depresi pada LES biasanya mulai secara akut. Depresi ini merefleksikan reaksi pasien terhadap penyakit kronis dan keterbatasan gaya hidup yang harus dijalani, termasuk kesulitan dengan kehamilan, kelelahan, keterbatasan dengan paparan sinar matahari, dan pemakaian obat-obatan jangka panjang. Pada beberapa kasus juga didasari kelainan organik. Pada beberapa pasien depresi, didapati peningkatan beberapa antibodi atau juga mempunyai penyakit penyerta.¹

Terdapat hubungan yang dilaporkan antara depresi yang berat dengan antibodi antiribosomal P, tetapi tidak dengan antibodi lainnya. Peningkatan kadar antibodi antiribosomal P protein ditemukan pada 70 sampai 80 persen pasien ini.

Kebanyakan pasien membaik dalam waktu satu tahun dengan bantuan keluarga, teman, dokter dan profesi lainnya. Banyak pasien yang memasukkan depresi ke dalam personalitinya, akhirnya menimbulkan banyak keluhan psikosomatis, seperti insomnia, anoreksia, konstipasi, mialgia, artralgia, dan fatiq. Selanjutnya pasien juga dapat berkembang menjadi psikotik, seperti menjadi putus asa, hilang harapan, bahkan tindakan untuk bunuh diri, intervensi psikiatri perlu segera diberikan pada keadaan seperti ini.¹

2.4 Alat ukur penilaian aktivitas penyakit

Evaluasi aktivitas penyakit ini berguna sebagai panduan dalam pemberian terapi. Terdapat beberapa indeks atau alat ukur untuk menilai aktivitas penyakit LES antara lain menggunakan ECLAN (*European Consensus Lupus Activity Measurement*); LAI (*Lupus Activity Index*); BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) dan SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*). Dari berbagai macam dianjurkan untuk menggunakan MEX-SLEDAI atau SLEDAI. MEX-SLEDAI lebih mudah diterapkan pada pusat kesehatan primer yang jauh dari tersedianya fasilitas laboratorium canggih.³³

Tingkat aktivitas penyakit pada penelitian ini diukur menggunakan alat ukur MEX-SLEDAI karena memiliki validitas yang tinggi dan tidak memerlukan biaya yang mahal. Nilai uji reabilitas pada MEX-SLEDAI adalah 0,33 dengan koefisien korelasi 0,97-0,89. Aktivitas penyakit LES digambarkan sebagai 10 variabel klinik utama yaitu gangguan neurologi, gangguan ginjal, vaskulitis, hemolisis, miositis, artritis, gangguan muskulokutan, serositis, demam dan kelelahan, leukopenia dan limfopenia. Pasien yang memiliki skor <2 memiliki aktivitas penyakit LES ringan,

skor 2-5 memiliki aktivitas penyakit LES sedang, dan pasien dengan skor >5 memiliki aktivitas penyakit LES berat.³⁴

Tabel 3. Penilaian aktivitas penyakit berdasarkan MEX-SLEDAI

Gangguan Neurologi (8)
<i>Psikosis</i> : Gangguan kemampuan melaksanakan aktivitas fungsi normal dikarenakan gangguan persepsi realitas. Termasuk; halusinasi, inkoheren, kehilangan berasosiasi, isi pikiran yang dangkal, berpikir tidak logis, <i>bizzare</i> , disorganisasi atau bertingkah laku katation.
<i>Kejang</i> : Awitan baru, eksklusi sindrom metabolik, infeksi, atau pemakaian obat
Sindrom otak organik: Keadaan berubahnya fungsi mental yang ditandai dengan gangguan orientasi, memori atau fungsi intelektual lainnya dengan awitan yang cepat, gambaran klinis yang berfluktuasi. Seperti : a. Kesadaran yang berkabut dengan berkurangnya kapasitas untuk memusatkan pikiran dan ketidakmampuan memberikan perhatian terhadap lingkungan, disertai dengan sedikitnya 2 dari b. Gangguan persepsi; berbicara melantur; insomnia atau perasaan mengantuk sepanjang hari; meningkat atau menurunnya aktivitas psikomotor. Eksklusi penyebab metabolik, infeksi atau pemakaian obat.
<i>Mononeuritis</i> : Defisit sensorik atau motorik yang baru disatu atau lebih saraf kranial atau perifer.
<i>Myelitis</i> : Paraplegia dan/atau gangguan mengontrol BAK/BAB dengan awitan yang baru. Eksklusi penyebab lainnya.

Tabel 3. Penilaian aktivitas penyakit berdasarkan MEX-SLEDAI (lanjutan)

Gangguan Ginjal (6)
<i>Cast, Heme granular</i> atau sel darah merah
Hematuria: >5/lpb. Eksklusi penyebab lainnya (batu/infeksi)
Proteinuria: Awitan baru, >0,5g/L pada spesimen acak
Peningkatan kreatinin: >5 mg/dl

Vaskulitis (4)

Ulserasi, gangren, nodul pada jari yang lunak, infark periungual, *Splinter Haemorrhages*.

Hemolisis (3)

Hb < 12 g/dl dan koreksi retikulosit > 3%

Trombositopenia : < 100.000/mm³. Bukan disebabkan oleh obat.

Miositis (3)

Nyeri dan lemahnya otot-otot proksimal, yang dihubungkan dengan peningkatan CPK.

Artritis (2)

Pembengkakan atau efusi lebih dari 2 sendi.

Gangguan Muskulokutaneus (2)

Ruam malar: Awitan baru atau malar eritema yang menonjol.

Mucous ulcer: Oral atau ulserasi nasofaring dengan awitan baru atau berulang

Abnormal alopecia: Kehilangan sebagian atau seluruh rambut atau mudahnya rambut rontok.

Serositis (2)

Pleuritis : Terdapatnya nyeri pleura atau *pleural rub* atau efusi

Perikarditis: Terdapatnya nyeri perikardial atau terdengarnya *rub*

Peritonitis: Terdapatnya nyeri abdominal difus dengan *rebound tenderness*
(Eksklusi penyakit intra-abdominal)

Demam (1)

Demam > 38⁰C sesudah eksklusi infeksi

Fatigue

Fatigue yang tidak dapat dijelaskan

Leukopenia (1)

Sel darah putih < 4000/mm³, bukan akibat obat.

Limfopenia

Limfosit < 1200/mm³, bukan akibat obat.

2.5 Alat ukur penilaian tingkat depresi

Penyaringan untuk simptom depresi juga perlu dengan metode yang akurat dan cepat sehingga dapat menilai simptom depresi maupun somatik. Penyaringan tersebut juga dengan mudah mengenal simptom depresi yang dialami pasien agar dapat merencanakan, mengobati atau merujuk pasien dengan lebih terarah. Tiga instrumen telah digunakan luas untuk mengenal simptom depresi dengan penyakit medis, yaitu *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), *Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression* (HADS-D) dan *Beck Depression Inventory* (BDI).¹⁰

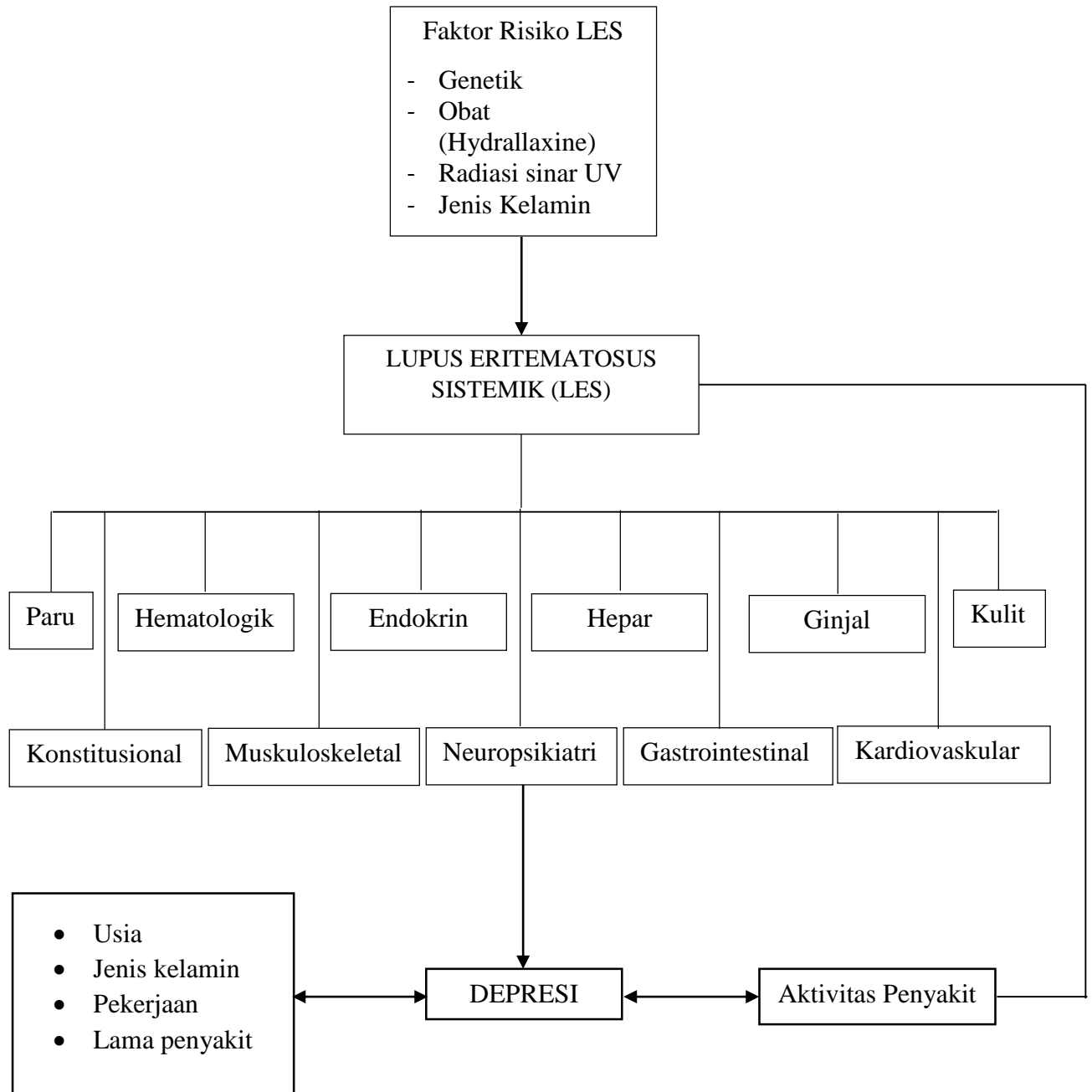
Kecenderungan kejadian depresi pada penelitian ini diukur menggunakan alat ukur BDI karena memiliki validitas yang baik dan tidak memerlukan biaya yang mahal. Setelah *American Psychiatric Association* (APA) mempublikasi kriteria diagnosis dan statistik manual dari *Mental Disorders Fourth Edition* (DSM-IV), *Beck Depression Inventory* (BDI) telah direvisi pada tahun 1996 menyesuaikan kriteria diagnosis DSM-IV tersebut menjadi BDI-II. Uji validitas dan reabilitas pada kuesioner ini menunjukkan hasil koefisien alfa .92 untuk pasien di luar institusi pendidikan dan .93 bagi sampel yang masih menempuh pendidikan di sebuah institusi dengan nilai uji reabilitas $r = 0,71$.³⁵

Beck Depression Inventory atau BDI adalah salah satu alat ukur dari Dr. Aaron T. Beck yang digunakan untuk skrining depresi. BDI mengandung skala depresi yang terdiri dari 21 *item* yang menggambarkan 21 kategori, yaitu: (1) perasaan sedih, (2) perasaan pesimis, (3) perasaan gagal, (4) perasaan tak puas, (5) perasaan bersalah, (6) perasaan dihukum, (7) membenci diri sendiri, (8) menyalahkan diri,

(9) keinginan bunuh diri, (10) mudah menangis, (11) mudah tersinggung, (12) menarik diri dari hubungan sosial, (13) tak mampu mengambil keputusan, (14) penyimpangan citra tubuh, (15) kemunduran pekerjaan, (16) gangguan tidur, (17) kelelahan, (18) kehilangan nafsu makan, (19) penurunan berat badan, (20) preokupasi somatik, (21) kehilangan libido. Setiap kelompok pertanyaan terdiri dari empat pernyataan. Pernyataannya menjelaskan keparahan simptom dengan rangkaian kesatuan nomer urut dari tidak ada atau ringan (nilai 0) ke berat (nilai 3).³⁵

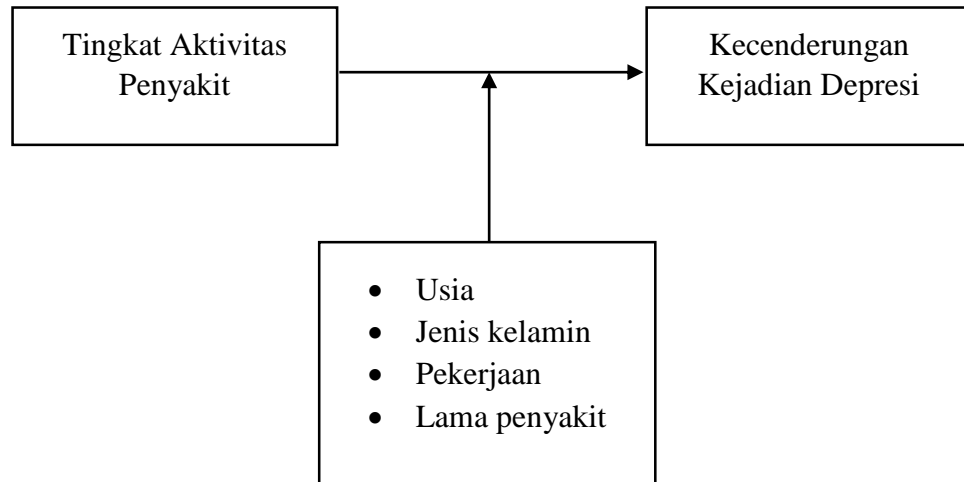
Kecenderungan kejadian depresi diukur berdasar skor yang didapatkan. Pasien yang memiliki skor 0-9 tidak menunjukkan gejala depresi karena naik turunnya perasaan pada rentang ini tergolong normal, skor 10-15 menunjukkan gangguan *mood* atau perasaan yang ringan (depresi ringan), skor 16-23 menunjukkan depresi sedang, skor 24-63 tergolong dalam depresi dengan tingkatan berat.³⁶

2.6 Kerangka teori



Gambar 3. Kerangka teori

2.7 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

2.8 Hipotesis

- 1) Terdapat sebaran tingkat aktivitas penyakit LES yaitu ringan, sedang dan berat.
- 2) Terdapat kecenderungan kejadian depresi pada pasien LES dengan tingkatan ringan, sedang, dan berat.
- 3) Terdapat hubungan positif antara aktivitas penyakit dengan kecenderungan kejadian depresi pada pasien LES.